

# Estudio de terapia secuencial en mieloma múltiple en recaída

ALARCÓN-PAYER C<sup>1</sup>, CANO DOMÍNGUEZ S<sup>2</sup>, JIMÉNEZ MORALES A<sup>2</sup>, JURADO CHACÓN M<sup>3</sup>, CALLEJA HERNÁNDEZ MA<sup>4</sup>

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Jaén. Jaén (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada (España)

3 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada (España)

4 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

Fecha de recepción: 01/02/2021 - Fecha de aceptación: 26/02/2021

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la efectividad y la seguridad de dos secuencias de tratamiento diferentes utilizadas en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple no candidatos a trasplante de médula ósea según la práctica clínica habitual.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio post-autorización observacional no intervencionista de seguimiento retrospectivo/prospectivo, unicéntrico realizado en un hospital de tercer nivel desde enero de 2015 hasta octubre de 2019. El estudio se realizó en dos fases: Una retrospectiva donde se analizaron los pacientes que habían recibido bortezomib como retratamiento en primera recaída y lenalidomida en segunda recaída, tras haber recibido una primera línea con bortezomib; y una prospectiva donde se analizaron los pacientes que iban a recibir lenalidomida en primera recaída, seguido

de bortezomib en segunda recaída. La variable principal del estudio fue el tiempo hasta progresión (TTP) de cada secuencia y las variables secundarias fueron supervivencia global (SG), reacciones adversas más frecuentes y otras.

**Resultados:** Se incluyeron 110 pacientes, 55 en la fase retrospectiva y 55 en la prospectiva. El tiempo mediano libre de progresión por serie fue de 29,0 meses para los pacientes de la serie retrospectiva y de 31,0 meses para los de la serie prospectiva. La mediana de supervivencia global fue de 61,0 meses para los pacientes de la serie retrospectiva y de 64,0 meses para los de la prospectiva.

**Conclusiones:** En términos de resultados en salud, la secuencia 2 que utilizó la lenalidomida en primera recaída resultó más efectiva y segura que la secuencia 1 que utilizó el bortezomib como retratamiento.

Palabras clave: **Mieloma múltiple, resultados en salud, terapia secuencial.**

## Sequential therapy study in relapsed multiple myeloma

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of two different treatment sequences used in patients diagnosed with multiple myeloma who are not candidates for bone marrow transplantation according to usual clinical practice.

**Material and methods:** Retrospective/prospective follow-up non-interventional post-authorization observational study, conducted at a third level hospital from January 2015 to October 2019. The study was conducted in two phases: A retrospective phase where pa-

tients who had received bortezomib as retreatment in first relapse and lenalidomide in the second relapse, after having received a first-line with bortezomib, were analyzed; and a prospective phase where patients who were going to receive lenalidomide in the first relapse, followed by bortezomib in second relapse, were analyzed. The primary variable of the study was the time to progression (TTP) of each treatment sequence, and the secondary variables were global survival (SG), more frequent adverse reactions and others defined in

the statistical analysis.

**Results:** 110 patients were included, 55 in the retrospective phase and 55 in the prospective phase. The median time free of progression per series was 29.0 months for patients in the retrospective series and 31.0 months for patients in the prospective series. The median overall survival was 61.0 months for patients in the retrospective series and 64.0 months for those in the prospective series.

**Conclusions:** In terms of health outcomes, treatment sequence 2 using lenalidomide at first relapse was more effective and safe than treatment sequence 1 using bortezomib as retreatment.

Key words: **Multiple myeloma, health outcomes, sequential therapy.**

## INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica en orden de frecuencia. Se define como una neoplasia de células B clonales caracterizada por la acumulación de células plasmáticas (CP) malignas en la médula ósea (MO). Las células mielomatosas secretan una inmunoglobulina de carácter monoclonal que puede ser detectada en el suero y/u orina, y a su vez, como consecuencia de su interacción con el microambiente de la MO, desencadenan un aumento de la actividad osteoclástica que se traduce en la presencia de lesiones óseas<sup>1-3</sup>. Esta enfermedad se caracteriza principalmente por la presencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas (World Health Organization, 2008).

Según las recomendaciones de consenso establecidas por el Panel 3 del *International Myeloma Workshop*<sup>4</sup>, los criterios diagnósticos para diferenciar las gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI), el MM asintomático y el MM sintomático son los siguientes:

- Detección y concentración de proteína monoclonal sérica (IgG o IgA). Se considera MM y no GMSI cuando la concentración proteica supera los 3 g/dL.
- Concentración de células plasmáticas en médula ósea. Diferenciamos el MM de las GMSI en el caso de que este porcentaje sea igual o superior al 10%.
- Evidencias de daños orgánicos, entre los que se pueden destacar: hipercalcemia, daño renal (si la creatinina sérica presenta una concentración superior a los 2 mg/dL), anemia, lesiones óseas como fracturas, osteopenia severa o lesiones líticas.

Además, también se han descrito múltiples alteraciones citogenéticas relacionadas con el MM, siendo la más frecuente la translocación del locus de las cadenas pesadas en el cromosoma 14q32<sup>5</sup>.

El MM representa el 1%<sup>6</sup> de todas las neoplasias y aproximadamente el 10% de las hemopatías malignas. Es una enfermedad relativamente frecuente que incide principalmente en personas mayores de 50 años (tan sólo el 15% tienen menos de 50 años), la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 65 años<sup>7</sup>. Su incidencia se sitúa en torno a 4 casos por cada 100.000 habitantes y año. La mediana de supervivencia de los pacientes con MM es de unos 3 años. No obstante, el curso de la enfermedad puede ser muy variable, desde casos muy agresivos hasta otros con un comportamiento indolente con supervivencias superiores a 10 años<sup>2</sup>. En España existen unos 10.000 casos y cada año, se diagnostican 2.000 más.

Es una enfermedad tratable y, aunque sigue siendo incurable, su pronóstico ha mejorado y cada vez hay más series que superan los 5 años de mediana de supervivencia. Esto se debe a un cambio terapéutico casi revolucionario en el que ya hay indicios que indican la posibilidad de superar al trasplante autólogo. Todo se debe atribuir a la introducción de 3 nuevos fármacos con gran eficacia en esta enfermedad: talidomida, bortezomib y lenalidomida<sup>8</sup>. El primero de todos ellos fue la talidomida que a finales de los 90 demostró capacidad de inducir respuestas en un tercio de los pacientes resistentes<sup>9</sup>. Posteriormente se descubrió que la inhibición del proteasoma, a través de un fármaco denominado bortezomib también era capaz de rescatar hasta un 40% de enfermos refractarios incluso a talidomida y trasplante, con una supervivencia libre de progresión superior a 6 meses<sup>10,11</sup>. El tercer fármaco aprobado para tratamiento

de mieloma en recaída o refractarios ha sido la lenalidomida, que en combinación con dexametasona logra un 60% de respuestas y una supervivencia libre de progresión cercana al año<sup>12-13</sup>.

Siguiendo las directrices establecidas por el Panel 1 del *International Myeloma Workshop Group*<sup>14,15</sup>, se puede definir MM en recaída como "aquel mieloma previamente tratado, cuyo avance requiere el inicio de lo que se conoce como terapia de rescate y caracterizado por no poder clasificarse como MM refractario ni como MM refractario en recaída".

Existen diversas indicaciones terapéuticas aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento del MM, basadas en diferentes combinaciones de fármacos, como talidomida, bortezomib y lenalidomida. Las indicaciones europeas en práctica clínica se basan en diversas estrategias (talidomida con melfalán y prednisona; bortezomib en monoterapia o con melfalán y prednisona; lenalidomida con dexametasona; entre otras)<sup>16,17</sup>.

Por otra parte, también ha habido estudios clínicos sobre la eficacia de las diferentes estrategias terapéuticas para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída<sup>10</sup>. Tanto bortezomib en monoterapia como lenalidomida más dexametasona han demostrado superioridad frente a dosis elevadas de dexametasona en ensayos clínicos aleatorizados, alcanzando tasas de respuesta global (TRG) del 38%<sup>18</sup> y del 60-61%<sup>19-21</sup>, respectivamente. Además, hay estudios de combinaciones como VTD (bortezomib, talidomida y dexametasona)<sup>22</sup> y VRD (bortezomib, lenalidomida y dexametasona), que produjeron TRGs del 67%<sup>23</sup> y 63%<sup>24</sup>, respectivamente.

En la práctica clínica actual los posibles tratamientos de MM en recaída incluyen casi siempre combinaciones de los siguientes fármacos: lenalidomida, bortezomib, dexametasona, prednisona, doxorubicina, talidomida, melfalán, ciclofosfamida, bendamustina, pomalidomida, daratumumab y carfilzomib.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la efectividad en términos de tiempo hasta progresión, desde el momento del diagnóstico hasta la tercera progresión, en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple según la práctica clínica habitual:

- Secuencia 1 (recogida retrospectivamente): 1ª línea basada en bortezomib, 2ª línea con bortezomib y 3ª línea basada en lenalidomida frente a

- Secuencia 2 (recogida prospectivamente): 1ª línea basada en bortezomib, 2ª línea con lenalidomida y 3ª línea basada en bortezomib.

Como objetivos secundarios se planteó describir los acontecimientos adversos que ocurren a lo largo del estudio durante las tres líneas de tratamiento y la SG.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio post-autorización observacional no intervencionista de seguimiento retrospectivo/prospectivo, unicéntrico, realizado en un hospital de tercer nivel desde enero de 2015 hasta octubre de 2019, diseñado para describir la efectividad y la seguridad de dos secuencias de tratamiento diferentes (bortezomib-bortezomib-lenalidomida frente a bortezomib-lenalidomida-bortezomib) utilizados según la práctica clínica habitual en las tres primeras líneas de tratamiento de MM, en pacientes que no eran candidatos a trasplante de médula ósea.

Todos los sujetos incluidos en el estudio fueron seguidos durante un periodo definido por las siguientes dos fases:

- Fase retrospectiva: Se analizaron los pacientes que habían recibido bortezomib como retratamiento en 1ª recaída y lenalidomida en 2ª recaída, tras haber recibido una 1ª línea con bortezomib, durante dos años, para poder compararlos con la nueva secuencia que se plantea en la fase prospectiva del estudio.

- Fase prospectiva: Se determinaron los pacientes que iban a recibir lenalidomida en 1ª recaída, seguido de bortezomib en 2ª recaída durante dos años, para poder establecer si la secuenciación de ambas alternativas es efectiva y optimiza los recursos.

Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años diagnosticados de MM, con estadio I-III de la enfermedad, no candidatos a trasplante de médula ósea y que firmasen voluntariamente el consentimiento informado.

Se excluyeron a pacientes que estuvieran participando en algún ensayo clínico intervencionista o que rechazasen participar en el estudio, a mujeres embarazadas y a pacientes que no quisieran firmar el consentimiento informado.

La variable principal del estudio fue el tiempo hasta progresión (TTP) de cada secuencia de tratamiento, que se determinó de acuerdo con los criterios del IMWG. Concretamente se definió el TTP como la suma de tiempos desde que se diagnosticaba el paciente hasta que comenzaba con la 4ª línea de tratamiento, es decir tiempo desde el diagnóstico hasta que tiene lugar la 3ª recaída. Entendiendo por progresión de la enfermedad como la presencia de un incremento de los niveles en suero de la proteína M  $\geq$  1g/dl, o un incremento de proteína M en orina  $\geq$  500mg/24h (recaída biológica) y/o según los criterios IMGW tener recaída clínica, que requiere uno o más de los siguientes indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción de órgano, que se consideran relacionadas con el trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacente (CRAB):

- Hipercalcemia: calcio sérico  $\geq$ 11,5 mg/dl
- Insuficiencia renal: creatinina sérica  $>$ 2 mg/dl
- Anemia: normocítica, normocromica con hemoglobina  $<$ 10 g/dl
- Lesiones óseas: lesiones líticas, osteopenia severa o fracturas patológicas

Las variables secundarias del estudio fueron:

- Supervivencia global
- Efectos adversos que se produzcan
- Variables demográficas del paciente:
- Edad
- Sexo
- Otras definidas en el análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó en base a los datos disponibles, sin emplear técnicas de sustitución de valores ausentes (*missings*), y describiendo el número de *missings* en cada análisis. Se realizaron análisis descriptivos de todas las variables por separado, mediante tablas de frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas y cuantitativas discretas, y mediante los estadísticos media, desviación estándar, valores extremos y cuartiles, en el caso de variables cuantitativas continuas.

Análisis bivariante: Para comprobar las posibles diferencias en las principales variables estudiadas entre los dos brazos de tratamiento, se utilizó el test t de Student para muestras independientes o Mann-Whitney en caso de no normalidad. Para las variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado (en tablas rx) o el test de Fisher (en tablas 2x2). La hipótesis de normalidad se comprobó con el test de Shapiro Wilks.

Análisis de supervivencia: Se realizó con el método de Kaplan Meier, calculando las probabilidades de supervivencia, supervivencia global y libre de progresión. Se calcularon las medias y medianas de supervivencia, así como sus intervalos de confianza al 95%.

El nivel de significación que se determinó para detectar diferencias significativas fue  $p < 0,05$ ; el software que se utilizó en los distintos análisis fue IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.

El presente estudio se llevó a cabo en consonancia con el código ético de la Organización Mundial de la Salud sobre estudios con humanos (Declaración de Helsinki). Todos los pacientes participantes fueron informados debidamente y cumplieron y firmaron el consentimiento informado. Los investigadores asignaron un código de identificación a cada uno de sus pacientes para así mantener la confidencialidad de los datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales). El estudio fue aprobado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA).

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reclutaron a 110 pacientes: 55 en la fase retrospectiva y 55 en la fase prospectiva. El 49% fueron hombres, con una edad media de 72 años y el 51% fueron mujeres, con una edad media de 75 años. De los 110 pacientes reclutados el 35% fueron exitus. Entre las comorbilidades más frecuentes, el 50,9% de los pacientes presentó hipertensión arterial, el 19% diabetes mellitus tipo 2, el 18,1% tenía enfermedad renal crónica, un 10% algún tipo de anemia y un 2% enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Según el sistema de clasificación internacional (ISS) del mieloma múltiple, el 68,1% de los pacientes tenían un estadio III, el 23,8% en estadio II y un 8,1% estadio I. El 53,6% de los pacientes presentaron un MM de tipo IgG Kappa, el 21,7% tenían un MM de tipo IgG Lambda, el 21,8% era MM IgA Kappa y el 2,9% era IgA Lambda. El 45,4% de los pacientes presentaron lesiones osteolíticas. Los estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas según la serie quedan recogidos en la tabla 1.

Los esquemas de tratamiento más utilizados fueron los basados en bortezomib y lenalidomida: esquema VISTA (bortezomib combinado con melfalan y prednisona), VCD (bortezomib combinado con ciclofosfamida y dexametasona), VD (bortezomib combinado con dexametasona) y lenalidomida combinado con dexametasona. En la serie retrospectiva fueron tratados con esquemas basados en bortezomib en primera línea el 100% de los pacientes, de los que el 72,7% fueron retratados con un esquema basado en bortezomib como segunda línea de tratamiento y un 94,5% utilizaron lenalidomida más dexametasona como tercera línea de tratamiento. En la serie prospectiva fueron tratados con esquemas basados en bortezomib como primera línea de tratamiento el 100% de los pacientes, de los que el 80% fueron tratados con lenalidomida más dexametasona como segunda línea de tratamiento y el 65,4% se trataron repitiendo un esquema basado en bortezomib como tercera línea. La tabla 2 muestra la respuesta obtenida en los pacientes que habían sido tratados con un esquema de tratamiento basado en bortezomib en la serie retrospectiva y la serie prospectiva.

**Tabla 1. Variables cuantitativas de la población de estudio según la serie**

Serie	Variable	Media	Mediana	Desv. típ.	Rango	Mínimo	Máximo	Percentiles		
								25	50	75
Retrospectiva	Edad	74.09	76.00	10.330	39	51	90	65.00	76.00	83.00
	% de células plasmáticas en médula ósea	22.25	17.50	14.666	65	11	76	14.00	17.50	24.00
	Plaquetas	211222.222	193500.000	105703.659	468000.000	19000.000	487000.000	142500.000	193500.000	261000.000
	B2-microglobulina (mg/l)	4.546	4.110	2.237	7.840	1.620	9.460	2.590	4.110	5.475
	Nivel de albúmina sérica (g/l)	4.860	3.695	5.637	27.300	2.700	30.000	3.358	3.695	4.000
	LDH	303.800	250.000	187.113	683.000	94.000	777.000	161.000	250.000	464.000
	Creatinina	1.270	1.120	0.580	2.250	0.550	2.800	0.820	1.120	1.700
	Calcio (mg/dl)	9.630	9.500	1.621	7.900	8.000	15.900	8.700	9.500	10.000
	Hemoglobina (g/l)	10.863	10.850	2.387	13.420	2.980	16.400	9.525	10.850	12.075
	Nº de líneas de tratamiento	3.80	3.00	1.253	6	2	8	3.00	3.00	5.00
	Tiempo desde diagnóstico hasta progresión (meses)	33.9818	29.0000	23.57533	119.00	4.00	123.00	17.0000	29.0000	49.0000
	Tiempo desde diagnóstico hasta fallecimiento (meses)	64.80	61.00	46.612	229	3	232	32.00	61.00	82.00
Prospectiva	Edad	73.89	75.00	10.201	50	46	96	71.00	75.00	80.00
	% de células plasmáticas en médula ósea	23.96	19.00	13.894	68	8	76	14.00	19.00	34.00
	Plaquetas	214156.863	187000.000	90922.026	451000.000	89000.000	540000.000	146000.000	187000.000	255000.000
	B2-microglobulina (mg/l)	8.172	7.195	6.192	29.700	0.400	30.100	3.963	7.195	9.720
	Nivel de albúmina sérica (g/l)	3.297	3.400	0.742	2.600	2.020	4.620	2.500	3.400	3.925
	LDH	214.934	215.000	81.495	312.100	104.000	416.100	146.500	215.000	271.000
	Creatinina	1.960	1.040	2.003	8.950	0.530	9.480	0.900	1.040	2.200
	Calcio (mg/dl)	9.957	9.850	1.270	5.600	7.200	12.800	9.000	9.850	11.000
	Hemoglobina (g/l)	10.718	10.100	2.002	9.800	7.600	17.400	9.500	10.100	11.600
	Nº de líneas de tratamiento	3.15	3.00	.524	3	3	6	3.00	3.00	3.00
	Tiempo desde diagnóstico hasta progresión (meses)	31.1273	31.0000	15.69979	66.00	5.00	71.00	20.0000	31.0000	42.0000
	Tiempo desde diagnóstico hasta fallecimiento (meses)	42.55	40.00	25.754	129	5	134	28.00	40.00	51.00

La tabla 3 muestra la respuesta obtenida en los pacientes que habían sido tratados con lenalidomida en la serie retrospectiva y la serie prospectiva.

Según un estudio de Kaplan Meyer para tiempo hasta progresión el tiempo mediano libre de progresión fue de 29 meses y el 100% de los pacientes del estudio progresó a lo largo del tiempo de tratamiento (Tabla 4).

Se realizó un estudio de Kaplan Meyer para el tiempo hasta progresión según serie (Tabla 5) y se observó que el tiempo mediano libre de progresión fue de 29,0 meses para los pacientes de la serie retrospectiva y de 31,0 meses para los pacientes de la serie prospectiva.

El Test de Log Rank indicó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia de los pacientes según la serie (Tabla 6 y Figura 1).

También se realizó un estudio de Kaplan-Meyer para la supervivencia global según serie y se obtuvo una mediana de supervivencia global de 61,0 meses para los pacientes de la serie retrospectiva y de 64,0 meses para los pacientes de la serie prospectiva (Tabla 7). El test de Log Rank indicó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia global de los pacientes según serie (Tabla 8, Figura 2).

Las reacciones adversas más frecuentes que se detectaron con la utilización de esquemas de tratamiento basados en bortezomib fueron neuropatía periférica que tuvo lugar en un 17,2% de los pacientes y neutropenia que se dio en un 3,6% de los pacientes. En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes que se detectaron con el uso de lenalidomida fueron neutropenia que tuvo lugar en un 4,5% de los pacientes y diarrea que se dio en un 2,7% de los pacientes.

**Tabla 2. Tabla de contingencia Respuesta tras bortezomib \* Serie**

% dentro de Serie		Serie		Total
		Retrospectiva	Prospectiva	
Respuesta tras bortezomib	MBRP	18.2%	39.8%	29.1%
	NR	12.7%	7.3%	10%
	RC	36.4%	27.4%	31.8%
	RP	32.7%	25.5%	29.1%
<b>Total</b>		100.0%	100.0%	100.0%

MBRP: muy buena respuesta parcial; NR: no respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

**Tabla 3. Tabla de contingencia Respuesta tras lenalidomida \* Serie**

% dentro de Serie		Serie		Total
		Retrospectiva	Prospectiva	
Respuesta tras lenalidomida	MBRP	23.6%	22.2%	22.9%
	NR	14.5%	11%	12.8%
	RC	34.6%	29.6%	32.2%
	RP	27.3%	37.2%	32.2%
<b>Total</b>		100.0%	100.0%	100.0%

EE: enfermedad estable; MBRP: muy buena respuesta parcial; NR: no respuesta; RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial.

**Tabla 4. Medias y medianas del tiempo de supervivencia**

Media <sup>a</sup>				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
32.555	1.906	28.819	36.290	29.000	1.638	25.790	32.210

<sup>a</sup>: la estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Tabla 5. Medias y medianas del tiempo de supervivencia**

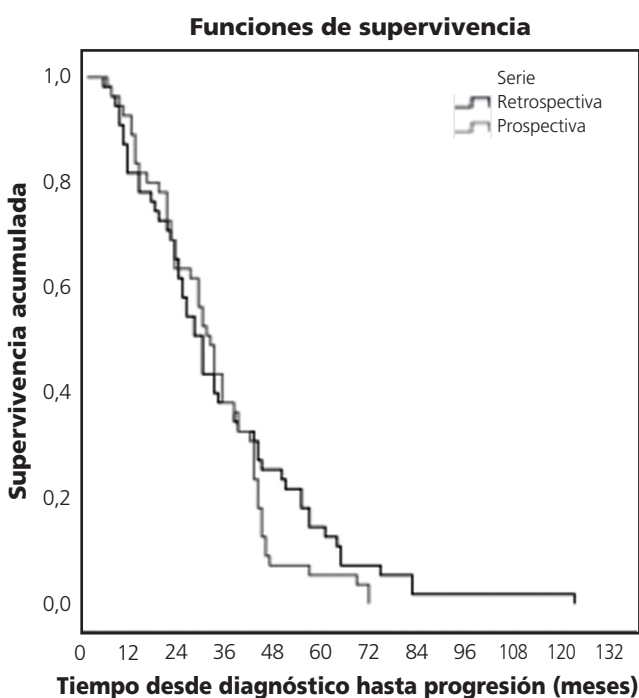
Serie	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Retrospectiva	33.982	3.179	27.752	40.212	29.000	2.299	24.495	33.505
Prospectiva	31.127	2.117	26.978	35.277	31.000	2.119	26.848	35.152
Global	32.555	1.906	28.819	36.290	29.000	1.638	25.790	32.210

<sup>a</sup>: la estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Tabla 6. Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	p_valor
Log Rank (Mantel-Cox)	1.026	1	.311

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Serie.

**Figura 1. Curva de Supervivencia según serie**

## DISCUSION

En la actualidad, no existen estudios que describan en términos de resultados en salud las diferentes secuencias de tratamiento, utilizando bortezomib o lenalidomida en primera recaída en pacientes con MM, y resulta interesante conocer las diferencias en el perfil de efectividad y seguridad entre estos dos enfoques, que es lo que se pretende con la realización de este trabajo.

Sóloamente hay un ensayo donde se describen tres fármacos ((talidomida, bortezomib y lenalidomida) potencialmente utilizados en segunda línea de tratamiento. En este ensayo, los pacientes que habían recibido tratamiento pre-

vio con melfalán-prednisona-bortezomib, lenalidomida obtiene más respuestas parciales (73% vs 41%) que bortezomib, y esta diferencia es estadísticamente significativa<sup>25</sup>. En este estudio también se obtienen más respuestas parciales con lenalidomida que bortezomib (37.2% vs 32.7%). Los pacientes que recaen de forma precoz tras VISTA, es decir con TFI (*treatment free interval*-intervalo libre de tratamiento) <12 meses o SLP <24 meses, tienen escasas respuesta al retratamiento con bortezomib (<25%). Sin embargo, los pacientes con recaídas tardías tras VISTA (TFI >12 meses, SLP >24 meses) responden a bortezomib en un 75%. El 41% de los pacientes pretratados con bortezomib responden a bortezomib según el ensayo VISTA<sup>25</sup>. En este estudio el 87,3% de pacientes que fueron pretratados con bortezomib respondieron a bortezomib como retratamiento en la fase retrospectiva y el 89% respondieron a lenalidomida como segunda línea de tratamiento en la fase prospectiva.

Hoy en día, no existe una cura definitiva para el mieloma múltiple, por lo que la meta para el médico es conocer cómo controlar la enfermedad el mayor tiempo posible, con el fin de proporcionar una mejor oportunidad clínica para el paciente. Por esta razón, la primera recaída del paciente es la segunda oportunidad de alcanzar una respuesta óptima y duradera.

El análisis de los ensayos MM-009 y MM-010 mostró que lenalidomida más dexametasona en primera recaída mejoraba significativamente todos los parámetros de eficacia, en contra de su uso en líneas avanzadas, lo que reducía el coste por mes libre de progresión. La combinación de lenalidomida y dexametasona también demostró ser eficaz en primera recaída en términos de SG y SLP en los pacientes que habían recibido bortezomib en primera línea de tratamiento<sup>26</sup>. Por otro lado, no existe mucha evidencia sobre el uso de bortezomib en segunda línea después de una primera línea con bortezomib (retratamiento con bortezomib). Sin embargo, se han publicado datos de un total de 130 pacientes (con una mediana de 2 líneas previas de tratamiento) que recibieron retratamiento con bortezomib. Tiempo hasta la progresión (TTP): 8,4 meses<sup>27</sup>. En este estudio donde se muestra la experiencia en vida real sobre el tratamiento de 110 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple en recaída se obtuvo un tiempo mediano libre de progresión de 29,0 meses para los pacientes de la serie retrospectiva, que son los que habían sido retratados con bortezomib, y de 31,0 meses para

**Tabla 7. Medias y medianas de Supervivencia Global**

Serie	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Retrospectiva	76.647	9.421	58.183	95.111	61.000	11.057	39.329	82.671
Prospectiva	67.580	8.150	51.606	83.554	64.000	9.960	44.478	83.522
Global	75.430	7.651	60.435	90.426	63.000	7.269	48.752	77.248

<sup>a</sup>: la estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

los pacientes de la serie prospectiva, que son los que fueron tratados con lenalidomida en primera recaída, por lo que la tercera recaída sucedería más temprano en la secuencia 1 que en la secuencia 2. Destacar que los datos de la mediana de supervivencia global concuerdan con lo comentado, siendo de 61,0 meses para los pacientes de la serie retrospectiva y de 64,0 meses para los pacientes de la serie prospectiva.

Hoy en día, la mayoría de los pacientes son tratados siguiendo la secuencia 2, en lugar de la secuencia 1. Sin embargo, creemos que es necesario documentar y describir los resultados en salud de estas dos secuencias de tratamiento en nuestro centro, para tener en cuenta nuestros propios datos de TTP, SG y perfiles de seguridad de las dos secuencias en la práctica clínica habitual. Es importante destacar que se espera que haya un sesgo en la información recopilada de forma retrospectiva como limitación de este estudio.

### CONCLUSIONES

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia y curvas de supervivencia global de los pacientes según serie, en términos de resultados en salud, la secuencia 2 de tratamiento que utilizó la lenalidomida en primera recaída resultó más efectiva y segura que la secuencia 1 de tratamiento que utilizó el bortezomib como retratamiento, porque se obtuvieron mejores datos de % de respuesta al tratamiento, de mediana de tiempo hasta progresión y menor incidencia de efectos adversos.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

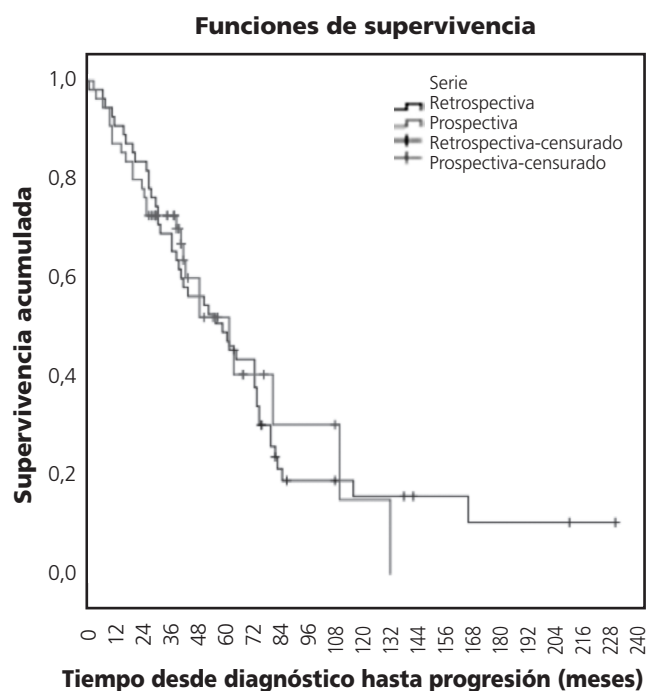
### BIBLIOGRAFÍA

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med. Oct 28 2004; 351(18):1860-1873.
- San Miguel JF, Blade J. Multiple Myeloma. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, eds. Postgraduate Haematology. Sixth ed. London: Wiley-Blackwell; 2010:578-598.
- Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. Lancet. Mar 13 2004; 363(9412): 875-887.
- Meletios Dimopoulos, Robert Kyle, Jean-Paul Fermand, S. Vincent Rajkumar, Jesus San Miguel, Asher Chanan-Khan, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood. 2011;117:4701-4705.
- H Ludwig, J S Miguel, M A Dimopoulos, A Palumbo, R Garcia Sanz, R Powles, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. Leukemia. 2014;28:981-992.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Version 2. 2014
- Kyle RA, Rajkumar V. Multiple myeloma. Blood 2008;111:2962-2972.

**Tabla 8. Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	p_valor
Log Rank (Mantel-Cox)	0.002	1	.963

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Serie.

**Figura 2. Curva de Supervivencia según serie**

- Yeh HS, Berenson JR. Myeloma bone disease and treatment options. Eur J Cancer. 2006;42:1554-63.
- Bart Barlogie, Raman Desikan, Paul Eddlemon, Trey Spencer, Jerome Zeldis, Nikhil Munshi, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. Blood. Jul 15 2001;98(2):492-494.
- Teru Hideshima, Paul Richardson, Dharminder Chauhan, Vito J. Palombella, Peter J. Elliott, Julian Adams, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. Cancer Res. Apr 1 2001;61(7):3071-3076.
- Paul G. Richardson, M.D., Bart Barlogie, M.D., Ph.D., James Berenson, M.D., Seema Singhal, M.D., Sundar Jagannath, M.D., David Irwin, M.D., et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med. Jun 26 2003;348(26):2609-2617.

12. Ficha técnica de Lenalidomida (Revlimid®). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000717/WC500056018.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf).
13. Ficha técnica de Bortezomib (Velcade®). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000539/WC500048471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf).
14. S. Vincent Rajkumar, Jean-Luc Harousseau, Brian Durie, Kenneth C. Anderson, Meletios Dimopoulos, Robert Kyle, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *BLOOD*. 2011;117:4691-4695.
15. Alessandra Romano, Concetta Conticello, Maide Cavalli, Calogero Vetro, Cosimo Di Raimondo, Valentina Di Martina, et al. Salvage Therapy of Multiple Myeloma: The New Generation Drugs. *BioMed Research International*. 2014; 2014:456037.
16. Antonio Palumbo, M.D., and Kenneth Anderson, M.D. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046-60.
17. S. Vincent Rajkumar, MD. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*. 2013;88(3):226-235.
18. Paul G Richardson, Pieter Sonneveld, Michael W Schuster, David Irwin, Edward A Stadtmauer, Thierry Facon, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16; 352(24):2487-98.
19. Weber DM, Chen C, Nievesky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Eng J Med*. 2007;357(21):2133-2142.
20. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Eng J Med*. 2007;357(21):2123-2132.
21. Robert Z Orlowski, Arnon Nagler, Pieter Sonneveld, Joan Bladé, Roman Hajek, Andrew Spencer, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007;25:3892-901.
22. Laurent Garderet, Simona Iacobelli, Philippe Moreau, Mamoun Dib, Ingrid Lafon, Dietger Niederwieser, et al. "Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 randomized phase III trial from the chronic leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation," *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jul 10;30(20):2475-82.
23. M Pineda-Roman, M Zangari, F van Rhee, E Anaissie, J Szymonifka, A Hoering, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22:1419-1427.
24. Paul G. Richardson, Edie Weller, Sundar Jagannath, David E. Avigan, Melissa Alsina, Robert L. Schlossman, et al. Multicenter, phase I, dose escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27:5713-5719.
25. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos M, Shpilberg O, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone compared with Melphalan and Prednisone in Previously Untreated Multiple Myeloma: Updated follow-up and impact of Subsequent Therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:2259-2266.
26. Edward A Stadtmauer, Donna M Weber, Ruben Nievesky, Andrew Belch, Miles H Prince, Jesús F San Miguel, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2009;82:426-432.
27. Maria T. Petrucci, Pilar Giraldo, Paolo Corradini, Adriana Teixeira, Meletios A. Dimopoulos, Igor W. Blau, et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2013;160:649659.

